

冷却・再加温による肺胞上皮細胞のIL-8産生とその機序

著者	井上 国彦
号	1878
発行年	2002
URL	http://hdl.handle.net/10097/22321

氏 名（本籍）	井 ^{いの} 上 ^{うえ} 国 ^{くに} 彦 ^{ひこ}
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 8 7 8 号
学位授与年月日	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻
学 位 論 文 題 目	冷却・再加温による肺胞上皮細胞のIL-8産生とその機序

	(主 査)	
論 文 審 査 委 員	教授 近 藤 丘	教授 田 林 暁 一
	教授 貫 和 敏 博	

論文内容要旨

移植後の急性肺傷害の一部は保存過程におけるドナー臓器の viability 低下と関係があると考えられている。筆者は保存過程で生じる温度変化が細胞機能におよぼす影響を知るために、冷却・再加温が肺胞上皮細胞由来細胞株 A 549 細胞の IL-8 産生におよぼす影響について検討した。コンフルエントの A 549 細胞を 4 °C で 5 時間冷却したのち 37 °C に再加温して 20 時間維持した。再加温培養液は好中球のアポトーシスを有意に抑制した。この効果は抗ヒト IL-8 抗体で完全に防止された。IL-8 濃度を経時的に測定した結果、IL-8 産生は冷却期間ではなく、再加温により急激に増大することが明らかになった。IL-8 mRNA の発現は再加温後 3 時間までに極大となった。IL-6 と ICAM-1 の mRNA の発現も再加温後に増大した。IL-8, IL-6 および ICAM-1 の mRNA 発現調節に重要な NF- κ B の局在を見るために gel shift assay を行い、再加温後 30 分ですでに核内移行が始まっていることを確認した。NF- κ B 阻害剤である ALLN や PDTC は IL-8 産生を抑制した。また、p 65 アンチセンスオリゴヌクレオチドを導入した A 549 細胞でも冷却・再加温による IL-8 産生が抑制された。Small G protein Rho の阻害剤である exoenzyme C3 や toxin B も冷却・再加温による IL-8 の産生を部分的に抑制した。以上の成績から、冷却・再加温により Rho 蛋白が活性化し、少なくとも一部は NF- κ B を介した経路で IL-8 産生を亢進させると考えられる。低温保存は肺胞上皮細胞などからの IL-8 産生を亢進させ急性肺傷害を惹起する潜在的要因となる可能性があるが、Rho 蛋白や NF- κ B の制御により肺移植後の不必要な炎症反応を効果的に抑制し得ると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

肺移植後の重大な合併症の一つに急性肺障害がある。発症者の約1/4が死亡するとの報告もあり、その病態の解明と克服が急務であると考えられる。その病理像はいわゆる diffuse alveolar damage の像を呈し好中球の肺胞腔への浸潤を認め、肺胞腔の中で炎症が起こっていることを示している。しかも、種々の治療に抵抗性であることから、制御しがたい炎症が生じており、IL-8などの炎症性サイトカインの関与が大きいと考えられる。実際、急性肺障害に陥った患者の気管支肺胞洗浄液中にはIL-8等の炎症性サイトカインが大量に存在する。IL-8は好中球遊走因子であり、さらに好中球の apoptosis を抑制する作用を持ち、局所での炎症反応を増幅させ遷延させると考えられる。一方、肺移植後の急性肺障害の原因として保存期間中の donor 臓器の viability の低下が問題であるとの考えがある。今日、Donor 臓器のいわゆる viability を維持するために、冷却保存は最も实际的で、呼吸代謝を抑制し、細胞内 ATP を保つことで高い viability の維持に繋がると考えられている。しかし、最近の研究で、温度環境の変化により細胞骨格に重大な変化が生じると報告されている。細胞骨格の維持には Actin 重合の形態が重要ですがその制御因子である Rho など温度変化による影響を受けている可能性がある。従って、温度環境の変化は細胞内のシグナル伝達に重大な影響をもたらすのではないかと考えられる。

本研究において、著者は、冷却再加温によって肺胞上皮細胞では IL-8 が産生されることを示し、この IL-8 産生機序の中で、少なくとも一部はアクチン重合制御因子 Rho の活性化と転写因子 NF- κ B の核内移行が関与し IL-8 mRNA の発現を増加して IL-8 を産生していることを明らかにした。

本研究によって、温度環境の変化それ自身が肺の細胞で炎症性サイトカインを産生させ、このことが移植後の急性肺障害の一因になっている可能性が示された。この機序に関わる Rho や NF- κ B などの細胞内シグナル伝達を制御することにより、移植後の急性肺障害を軽減できる可能性が示され、極めて意義のある研究と言え、もって博士論文に十分値するものと考えられる。